



TITLE:

当教室における進行膀胱癌の化学療法

AUTHOR(S):

鈴木, 茂章; 辻村, 俊策

CITATION:

鈴木, 茂章 ...[et al]. 当教室における進行膀胱癌の化学療法. 泌尿器科紀要 1978, 24(7): 529-533

ISSUE DATE:

1978-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122240>

RIGHT:

当教室における進行膀胱癌の化学療法

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：大田黒和生教授）

鈴木 茂 章
辻 村 俊 策CLINICAL ANALYSIS OF CHEMOTHERAPY
FOR ADVANCED BLADDER CANCER

Shigeaki SUZUKI and Shunsaku TSUJIMURA

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School

(Director: Prof. K. Ohtaguro)

Twenty-eight cases with advanced bladder cancer treated by chemotherapy in our department were analysed, and the following results were obtained.

1) Twenty-one cases were male and 7 were female. Range of age was from 31 years old to 84 (average: 58.8 y.o.). Twenty-two cases were transitional cell carcinoma (grade 2: 3 cases, grade 3: 14, grade 4: 5). Five cases were squamous cell carcinoma and 1 was adenocarcinoma. Clinical stage of all cases exceeded T₃ in TNM classification.

2) Systemic administration (intravenous infusion) was carried out on 21 cases, intravesical instillation on 13, local injection on 1 and oral administration on 6, respectively. Used drugs were cyclophosphamide, chromomycin-A₃, mitomycin C, cytarabine, bleomycin and carboquone. These were given in single or combined agents.

3) Nineteen cases (68%) died of cancer. Three cases survived above 5 years and 1 of them became healthy without urological malignancy. Side-effects were generally mild and well tolerated.

Although good results were limited to a few cases in our department, we believe that aggressive therapy and new anticancer agents will salvage more cases of advanced bladder cancer.

緒 言

進行癌の治療は苦勞が多く、ことに「末期癌」といわれるような状態に至った場合には治療による延命も望みうすく、医師の態度が消極的になり勝ちである。それだけでなく患者側からも「苦痛のない治療」の希望が強く表明されることがあって、ますます根本的治療に力が入らない。ことに固型癌である膀胱癌の進行したものに対して有効といえる化学療法（特効的薬剤と方法論）はごく最近に至るまでは皆無といってよいであろう。しかし古い症例でもその治療内容を再検討してみると、積極的治療を肯定する示唆が得られたと考えられここに報告するものである。

対象症例ならびに臨床成績

1965年1月より1976年12月までの12年間の当教室における進行膀胱癌53例のうち、制癌剤を相当量投与した28例を対象とした。症例の内容は男子21例、女子7例、年齢は31歳から84歳までで平均58.8歳、腫瘍の組織型、悪性度では移行上皮癌22例（grade 2 が3, grade 3 が14, grade 4 が5）、扁平上皮癌が5例、腺癌が1例であった。また手術療法の有無からみて、診断確定時にすでに根治手術不能であった例（A群）と初回治療（手術療法）により根治できず進行癌となった7例（B群）の2群があった（Table 1）。またTMN分類をみるとT₃（NMはXか0）が20例、T₄（N_x, M_x）が2例、N₃（T₃ M_x）、N₄（膀胱全摘後、M_x）がそれぞれ1例、M₁（T₄, N_x）が3例、M₁

Table 1. Advanced bladder cancer treated with chemotherapy.

Case No.	Age	Sex	Group	Histology	TMN	Treatment	Prognosis (Cause of death)
1	69	♀	A	3	T ₃	C	1↓, † (Cancer)
2	44	♂	A	3	M ₁	C+UD	1↓, † (Cancer)
3	73	♂	A	4	T ₃	C	1↓, † (Cancer)
4	37	♂	B	S	M ₁	TC+C	2↓, † (Cancer)
5	38	♂	B	S	N ₄	TC+C	1↓, † (Cancer)
6	60	♂	A	3	T ₃	TUC+C	1↓, † (Cancer)
7	50	♂	B	3	M ₁	TUC+C	6↓, † (Cancer)
8	79	♂	A	4	T ₃	C+R	1↓, † (Cancer)
9	43	♂	A	3	T ₃	UD+C	1↓, † (Cancer)
10	65	♂	A	4	T ₃	C	1↓, † (OD)
11	65	♂	B	3	T ₄	PC+C	6↓, † (Cancer)
12	69	♂	B	S	T ₃	TUR+C	1↓, † (Cancer)
13	59	♂	A	4	T ₃	UD+C+R	1↓, † (Cancer)
14	75	♀	A	3	T ₃	UD+C	1↓, † (OD)
15	58	♂	A	3	T ₃	C+R	1↓, † (Cancer)
16	63	♀	A	S	T ₃	TUR+C	1↓, † (UC)
17	56	♂	A	3	T ₄	UD+C+F	3↓, † (Cancer)
18	44	♀	A	2	T ₃	G	5↑, Healthy
19	60	♂	A	3	T ₃	TUR+C	1↓, † (Cancer)
20	53	♂	A	4	T ₃	TUR+C	1↓, † (Cancer)
21	75	♂	A	A	T ₃	UD+C+F	1↓, † (OD)
22	58	♂	B	3	N ₃	TUR+PC+C	2↓, † (Cancer)
23	84	♂	A	3	T ₃	C+I	1↓, † (OD)
24	71	♂	A	S	T ₃	C+I+R	2↑, Alive
26	31	♂	A	3	M ₁	HPT+R+C	1↓, † (Cancer)
26	56	♀	A	3	T ₃	C+I+TUR+R	2↑, Healthy
27	47	♀	A	2	T ₃	C+R+I	2↑, Alive
28	63	♀	B	2	T ₃	PC+TC+I+C+R	2↓, † (Cancer)

2, 3, 4: Transitional cell carcinoma grade 2, 3, 4, S: Squamous cell carcinoma, A: Adenocarcinoma, C: Chemotherapy, UD: Urinary diversion, TC: Total cystectomy, TUC: Coagulation, R: Radiotherapy, PC: Partial cystectomy, I: Immunotherapy, F: Intravesical formalin, HPT: Hydrostatic pressure therapy, OD: Other disease, UC: Uncertain cause, ↓ or ↑: More or less than yr(s), †: Died.

Table 2. TMN classification.

TNM	A Group	B Group
T ₃	18	2
T ₄	1	1
N ₃	0	1
N ₄	0	1
M ₁	2	2
Total	21	6

T₃: T₃N_x0M_x0, T₄: T₄N_xM_x, N₃: T₃N₃M_x, N₄: N₄M_x (after TC), M₁: T₄N_xM₁ or N_xM₁ (after TC). A Group: Advanced cancer at first seen, B Group: Advanced cancer after previous therapy.

(膀胱全摘後, N_x) が1例であった (Table 2).

治 療 内 容

化学療法の内容は、制癌剤の全身投与（静注，点滴静注）21例（A群15，B群6），膀胱内注入（腔内注入）13例（A群12，B群1），腫瘍内直接注入（局所注入）1例（A群），経口投与6例（A群5，B群1）の4種であった。前2者では制癌剤が1種単独の場合と多剤併用の場合があった（Table 3）。また腔内注入には免疫療法剤といわれる OK-432 の併用があった（A群2，B群1）。なおこれらの投与経路を2種以上組合せた場合があり，2種の組合せが7例，3種が3例であった。

単独全身投与で使用した制癌剤は cyclophosphamide

Table 3. Route of administration.

Systemic infusion	single	12
	multiple	9
Intravesical instillation	single	10
	multiple	3
Local injection		1
Per os		6

(CPM または E) と chromomycin A₃ (CHA または T) であり、それぞれ 7 例、5 例に使用した。多剤の全身投与では mitomycin C (MMC または M), CPM 各 8 例、5-fluorouracil (5-FU または F) およびその誘導体である 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT または F) あわせて 7 例、cytarabine (CA または C) 5 例、CHA 4 例、bleomycin (BLM または B) 3 例の順に使用した。腔内注入では単独投与の場合 MMC 8 例、carboquone (Q) 2 例、多剤併用の場合 MMC 3 例、CPM, 5-FU, CHA 各 2 例であった。局所注入では MMC を 1 例に、経口投与では FT を 6 例に使用した。

制癌剤の投与量は次のとおりであった。

i) 単独全身投与

CPM: 1,400~3,000 mg, 平均 1,900 mg.

CHA: 6~16 mg, 平均 11 mg.

ii) 多剤全身投与

MMC: 10~28 mg, 平均 16 mg.

CPM: 500~3,000 mg, 平均 1,360 mg.

5-FU: 1,250~3,500 mg, 平均 1,930 mg.

CHA: 5~14 mg, 平均 9 mg.

CA: 300~840 mg, 平均 560 mg.

BLM: 55~85 mg, 平均 100 mg.

iii) 単独腔内注入

MMC: 30~360 mg, 平均 100 mg.

Q: 60 mg.

iv) 多剤腔内注入

MMC: 22~116 mg, 平均 80 mg.

CPM: 1,100~5,800 mg, 平均 3,450 mg.

5-FU: 2,750~14,500 mg, 平均 8,630 mg.

CHA: 11~28 mg, 平均 20 mg.

v) 局所注入

MMC: 64 mg.

vi) 経口投与

FT: 56,800~288,000 mg, 平均 130,900 mg (131 g).

次に併用療法の有無とその内容をみると化学療法単独は 4 例 (A 群), TUC 併用が 2 例 (A, B 群各 1), TUR 併用が 6 例 (A 群 4, B 群 2), 膀胱部分切除術

併用が 3 例 (B 群), 膀胱全摘術併用が 3 例 (B 群), 尿路変更術併用が 6 例 (A 群 6), 水圧療法併用が 1 例 (A 群) であり、このほか放射線療法併用が 7 例 (A 群 6, B 群 1), 免疫療法併用が 5 例 (A 群 4, B 群 1), 膀胱腔内フォルマリン注入が 2 例 (A 群) であった。

治療成績

予後をみると癌因死が 19 例で 67.9% を占め、初回治療後 1 年未満の死亡が 13 例、2 年未満が 3 例、3 年未満が 1 例、5 年以上 6 年未満が 2 例であった。このほか 1 年未満で他科疾患によって死亡したものが 4 例、1 年未満の原因不明死亡が 1 例あった。また担癌状態ながら生存しているものが 2 例 (いずれも 2 年以上)、癌再発の徴候なく健在のものが 2 例 (それぞれ 2 年以上、5 年以上) で、5 年以上生存したものは 3 例であった (Table 4)。

Table 4. Prognosis

Death by cancer	1↓	13
	2↓	3
	3↓	1
	6↓	2
Death by other disease	1↓	4
Death by uncertain cause	1↓	1
Alive (with cancer)	2↑	2
Healthy (without cancer)	2↑	1
	5↑	1
Total		28

1~6↓: within 1~6 years after the beginning of chemotherapy.

2~5↑: over 2~5 years after the beginning of chemotherapy.

Table 5. Side effect.

Case No.	Side effect	Anticancer agents (Route)
9	Leukopenia	MEFT (intravesical)
16	Anemia	T (systemic), MT (intravesical)
17	Leukopenia Thrombocytopenia	E (systemic), M (intravesical)
19	Leukopenia	E (systemic), M (intravesical)
22	Anemia	QEFCB (systemic)
27	Leukopenia	MFC (systemic), Q (intravesical)

M: mitomycin C, E: cyclophosphamide, F: 5-FU, T: chromomycin A₃, Q: carboquone, C: cytarabine, B: bleomycin.

次に化学療法の副作用をみると貧血、白血球減少、血小板減少などが6例にみられた (Table 5)。いずれも化学療法を中止したが、輸血、副腎皮質ホルモン、ACTH などの投与を強力におこなってようやく副作用から脱却しえた症例17を除けば、一過性であった。

考 察

進行癌の定義について：文献的にみると膀胱癌では根治手術不能例を進行癌とする報告が最も多く、本報告のA群もこれに属する。末期癌と同義語のように使用した報告もあるが、著者はそのようには扱わなかった。また本報告では手術療法を含めた前治療のうちに、癌の進展がなお続いて手術療法が不可能となって化学療法を施行した症例も対象とした。

治療効果の評価方法について：化学療法に関しては短期的には Karnofsky¹⁾ の判定基準、長期的には生存率が用いられるのが一般的である。本報告では自覚的、他覚的症状の変化、腫瘍の大きさの変化について記載不明確な症例があり Karnofsky の判定基準を用うることができないため、生存率を算出するには症例数が少ないために単に各症例の予後で化学療法の効果をみるに止めた。

制癌剤投与法と制癌剤について：単独全身投与（経口投与は除外）は化学療法の基礎となるもので重要である。Deren ら²⁾、高安ら³⁾は、5-FU、大村ら⁴⁾は carzinophillin と MMC、鈴木ら⁵⁾は CHA、Fox⁶⁾ は CPM、Altman ら⁷⁾、Hall ら⁸⁾、Cross ら⁹⁾、Turner ら¹⁰⁾は methotrexate、Merrin ら¹¹⁾は CPM と adriamycin (ADM)、酒本ら¹²⁾は neocarzinostatin (NCS) についての治療を報告しており、いずれも膀胱癌に対しては多少なりとも有効のようである。著者も CPM、CHA を投与し、尿剣離細胞診により経過を追って腫瘍細胞の形態的变化を観察し、それぞれの効果を認めることができた¹³⁾が腫瘍縮小を認めた症例はわずかであり、著者の用いた投与量では多くの症例に確実な効果を認めるには至らなかった。CPM については Fox⁶⁾ は 3~42 g といった大量を用いて姑息的ながらもかなりの効果をあげており、CPM に限らず過少量の投与は時間を浪費するだけであり投与量の設定には充分の考慮が必要である。また Prout ら¹⁴⁾は 5-FU の placebo を用いた共同研究より 5-FU の尿路癌に対する効果について否定的な見解を表明しており、他の報告でも多数例での検討の必要性を訴えているのが見られた。なお BLM については市川ら¹⁵⁾は当初悲観的な印象を述べたが、最近では放射線療法や温水療法との併用が再検討されている。

多剤全身投与は他科領域ではかなり繁用されているが、膀胱癌については Cross ら⁹⁾の ADM+5-FU、Merrin ら¹¹⁾の CPM+ADM、鈴木ら¹⁶⁾の CHA、5-FU、CA などの併用の報告をみるのみである。本報告での症例において自覚的、他覚的改善は全く認められなかったが副作用も比較的軽かった。したがって多剤併用療法を推賞する根拠には乏しいが、固型癌に有効といわれる薬剤が登場してきたことと遠隔転移を有する症例に対して一般的には免疫療法とともに本療法しかないことを考えあわせると、さらに積極的に取り組む価値があると考ええる。

腔内注入はそれ単独で進行癌を治療させることは望むべくもなく、進行癌への応用例は志田ら¹⁷⁾ (MMC)、Crassweller ら¹⁸⁾ (nitrogen mustard)、新島ら¹⁹⁾ (ADM) などによる少数例が散見されるのみである。しかしこれらの中には救命しえなかったがかなりの一時的緩解効果がみられた症例もあり、他療法との併用が前提であれば許されるものと思う。また尿路変更され空置された膀胱に対しての本法は、薬剤の長時間滞留が望めるので効果が大きいものと推察される。本報告の症例17では、前述のように血中の MMC 吸収による全身的副作用も著しかったが腫瘍縮小も明確であった。なお Q に関しては概して MMC よりも効果が大きいようであるが、小幡ら²⁰⁾、安藤ら²¹⁾の報告での当教室例のような委縮膀胱例があるので浸潤癌への応用は慎重におこなう必要がある。また多剤の腔内注入には斉藤²²⁾ (MMC、5-FU、thiotepa)、荻須ら²³⁾、浅野ら²⁴⁾ (CA、MMC)、小幡ら²⁵⁾ (Q、FC) の報告があるがいずれも表在癌に対してのものである。その効果は斉藤も述べたように単剤よりも大きいと思われる。なお masked compound である CPM と FT、時間依存性の強い CA などの注入については局所効果が疑問であるが、既存の理論では説明できない良好な効果が発揮される症例があるので、これらは多剤併用によって浸潤癌に用いられてもよいと考ええる。

局所注入については大村ら⁴⁾、大北ら²⁶⁾、重松ら²⁷⁾、斉藤ら²²⁾の報告をみるのみである。著者の経験では本法は発生数の少ない表在癌には効果も大きく、浸潤癌の一部も適応となると思っている。本報告症例18では頸部、三角部に発生した超くるみ大の広基性腫瘍を恥骨上と腔前庭より MMC 64 mg の注入により消失させた。この症例は5年間再発を認めない。

経口投与できる薬剤としては MMC、CPM が以前よりあるが、最近登場した 5-FU と FT は消化器に対する副作用を除けば長期投与が可能である。本報告での6例でも71~575日（平均288日）の長期にわたっ

て投与し重大な副作用なく、そのうち2例は他療法を併用しているが2年以上生存、健在（各1例）の状況にある。5-FU, FT は進行癌に対しては第一次選択とすべき薬剤であると考ええる。

将来の展望と希望：最近水圧療法、温水療法といった物理的治療とも呼ぶべき工夫が膀胱癌の治療法として登場してきたが、これらは制癌剤の腔内注入と同様に当初の目標は表在癌であった。しかしこれらは制癌剤との組合せも試みられ、浸潤癌をも適応とする勢いである。ほかに町田ら²⁸⁾のように腔内注入（5-FU）と放射線療法の併用を進行癌に試みた報告もある。制癌剤の坐薬による経直腸投与は希望が持てるが、最近脚光を浴びている免疫療法も強力な補助の治療手段となりうる。制癌剤の動脈内注入は以前より試みられているがとくに持続注入の場合の手技と管理の困難さに比べ効果は良好といえず、高く評価できない。ともあれ進行癌の治療はあくまで根気よく、攻撃的（aggressive）でありたく、また多角的（多種の治療法の組合せ）でありたいと考える。ただし先に述べたように本来表在癌を適応とすべき治療法を浸潤癌に応用するときは、時間の浪費に注意すべきである。

以上各種の化学療法の現況を展望したが、究極的には特効的薬剤の登場が必要なのであり、ADM, NCSが期待に答える効果を発揮できるか興味深い。最後に泌尿器科領域でも広範な共同研究により各種の薬剤、治療法の正しい評価がなされることを強く希望したい。

結 語

過去12年間の当教室の進行膀胱癌症例のうち化学療法を施行した28例を対象として、症例の病理、化学療法の内容、効果、副作用について検討した。全症例ともT₃以上で、使用した制癌剤は8種、投与方法は全身投与（静注）、腔内注入、局所注入、経口の4法であった。効果を予後でみると癌因死が69%を占め、副作用は軽度のものが多かった。結果は悲惨というに近いが中には5年以上の生存例もあり、精力的な治療が進行癌症例を救命しうる可能性があることを再認識した。

大田黒和生教授の御校閲を深謝します。なお本報告における症例の多くは前主任岡直友名誉教授在任中に扱われたことを付記する。

文 献

1) Karnofsky, D. A.: Clin. Pharmacol. Ther., 2: 709~712, 1961.

2) Deren, T. L. and Wilson, W. L.: J. Urol., 83: 390~393, 1960.
 3) 高安久雄・ほか：癌の臨床, 15: 197~201, 1969.
 4) 大村順一・大北健逸・田坂純雄：日泌尿会誌, 53: 402~413, 1962.
 5) 鈴木騏一・ほか：癌の臨床, 14: 935~938, 1968.
 6) Fox, M.: Brit. J. Urol., 37: 399~409, 1965.
 7) Altman, C. G. et al.: J. Urol., 108: 271~273, 1972.
 8) Hall, R. R. et al.: Brit. J. Urol., 46: 431~438, 1974.
 9) Cross, R. J. et al.: Brit. J. Urol., 48: 609~615, 1976.
 10) Turner, A. G. et al.: Brit. J. Urol., 49: 673~678, 1977.
 11) Merrin, C. et al.: J. Urol., 114: 884~887, 1975.
 12) 酒本貞昭・ほか：医学のあゆみ, 101: 87~90, 1977.
 13) 鈴木茂章・島谷政佑・寺尾暎治：日本臨床, 34: 3,340~3,343, 1976.
 14) Prout, G. R. et al.: Cancer, 22: 926~931, 1968.
 15) 市川篤二・中野 巖・広川 勲：日泌尿会誌, 60: 885, 1969.
 16) 鈴木騏一：日癌治, 11: 54~55, 1976.
 17) 志田圭三・ほか：臨泌, 21: 1,057~1,058, 1967.
 18) Crasswaller, P. O., Ley, D. C. H. and Ranking, G. N.: J. Urol., 100: 21~23, 1968.
 19) 新島端夫・ほか：泌尿紀要, 21: 233~241, 1975.
 20) 小幡浩司・ほか：泌尿紀要, 22: 761~766, 1976.
 21) 安藤 裕・ほか：泌尿紀要, 22: 767~775, 1976.
 22) 斉藤宗吾・ほか：皮膚と泌尿, 30: 337~342, 1968.
 23) 荻須文一・石川文易・笥 英雄：新薬と臨床, 25: 111~114, 1976.
 24) 浅野美智雄・ほか：臨床と研究, 52: 2,488~2,491, 1975.
 25) 小幡浩司・ほか：癌と化学療法, 5: 211~214, 1978.
 26) 大北健逸・ほか：日泌尿会誌, 53: 593~600, 1962.
 27) 重松 俊・上野陽右・村田純治：癌の臨床, 9: 516~520, 1963.
 28) 町田修三・ほか：西日泌尿, 36: 131, 1974.

(1978年5月19日受付)